FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947

THESE N° 659

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Roger FAURE

Né le 28 Février 1922 à Ussel (Corrèze)

Présentée et soutenue publiquement le ... 4 JUIL 1947 . 19..

Recherches expérimentales SUR LA PRODUCTION DE L'ULCUS ET DE LA PERFORATION GASTRIQUE par des doses massives d'HISTAMINE chez l'animal protégé par les ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

Travail du Laboratoire de Pathologie Expérimentale de la Clinique Médicale Propédeutique de l'Hôpital Broussais (Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT) et du Centre National de la Recherche Scientifique

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

4 JUIL 1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **FAURE.**

Prenom : **Roger.**

Date de Soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque.)

FAURE (Roger). — Recherches expérimentales sur la production de l'ulcus et de la perforation gastrique par des doses massives d'Histamine chez l'animal protégé par les antihistaminiques de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 79 *p.*, 9 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1947, *N°* .....).

FAURE (Roger). — Recherches expérimentales sur la production de l'ulcus et de la perforation gastrique par des doses massives d'Histamine chez l'animal protégé par les antihistaminiques de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 79 *p.*, 9 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1947, *N°* .....).

FAURE (Roger). — Recherches expérimentales sur la production de l'ulcus et de la perforation gastrique par des doses massives d'Histamine chez l'animal protégé par les antihistaminiques de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 79 *p.*, 9 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1947, *N°* .....).

FAURE (Roger). — Recherches expérimentales sur la production de l'ulcus et de la perforation gastrique par des doses massives d'Histamine chez l'animal protégé par les antihistaminiques de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 79 *p.*, 9 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1947, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Roger FAURE

Né le 28 Février 1922 à Ussel (Corrèze)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..

Recherches expérimentales SUR LA PRODUCTION DE L'ULCUS ET DE LA PERFORATION GASTRIQUE par des doses massives d'HISTAMINE chez l'animal protégé par les ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

Travail du Laboratoire de Pathologie Expérimentale de la Clinique Médicale Propédeutique de l'Hôpital Broussais (Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT) et du Centre National de la Recherche Scientifique

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff. DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique	
Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES. HAGUENAU. MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Auxquels nulle préface ne saurait exprimer notre reconnaissance pour l'aide qu'ils nous ont toujours si largement apportée.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES

A Monsieur le Professeur
PASTEUR VALLERY-RADOT

Membre de l'Académie Française
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur
Professeur de la Chaire de Clinique Médicale Propédeutique
de l'Hôpital Broussais

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Paul CARNOT

Professeur honoraire de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

A Monsieur le Professeur Henri BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Professeur MACHEBŒUF

Chef de Service à l'Institut Pasteur

A Monsieur le Professeur agrégé Henri VIGNES

Gynécologue-accoucheur de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul

A Monsieur le Médecin-Général LORTHOLARY

A Monsieur le Docteur HALPERN

Maître de Recherches au Centre National
de la Recherche Scientifique

Qui avait bien voulu nous accepter pour travailler dans son laboratoire et qui nous a fourni le sujet de cette thèse.

En souvenir de sa bienveillance à notre égard.

A Monsieur le Docteur Jean MARTIN

Chef du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de la Clinique Médicale Propédeutique de l'Hôpital Broussais

Qui nous a guidé dans l'élaboration et la rédaction de cette thèse.

En témoignage de notre vive gratitude.

INTRODUCTION

Il existe un certain nombre de procédés expérimentaux capables de produire des ulcères gastriques chez l'animal.

Parmi ces procédés l'histamine réalise peut-être le moyen de moins artificiel. On sait, en effet, le rôle physiologique important de l'histamine qui est considérée par certains auteurs comme le troisième intermédiaire chimique de la transmisison de l'excitation nerveuse.

Les travaux de CARNOT, ayant montré l'action sécrétrice de l'histamine sur la muqueuse gastrique, on a donc eu, depuis une vingtaine d'années, l'idée qu'en utilisant l'histamine pour augmenter la sécrétion gastrique, on pourrait produire des ulcères. Mais les résultats obtenus sont loin d'être constants et certains auteurs ont enregistré des échecs. On était, en effet, limité dans les doses à administrer par la toxicité de l'histamine.

Pour éviter cette difficulté on peut avoir recours à deux techniques différentes : soit pratiquer des injections répétées d'une petite dose d'histamine pendant un temps suffisamment long, soit injecter une dose élevée d'histamine rendue inoffensive au moyen d'une injection préventive d'un antihistaminique.

C'est ainsi que sous le couvert des antihistaminiques de synthèse, HALPERN a pu obtenir de façon constante des ulcères histaminiques chez le cobaye.

Ce sont ces travaux dont la partie physiologique est due à B.-N. HALPERN et la partie anatomo-pathologique à Jean MARTIN qui constituent le sujet de cette thèse. B.-N. HALPERN et Jean MARTIN ont exposé pour la première fois leurs travaux à la Société d'Anatomie le 6 juin 1946.

Dans le premier chapitre, nous rappellerons hâtivement les divers moyens que l'on possédait déjà pour produire des ulcères chez l'animal. Nous n'en parlerons que pour mémoire, ces travaux ne constituant pas le sujet de notre thèse.

Dans le second chapitre nous passerons en revue les travaux antérieurs concernant la production des ulcères gastriques par l'histamine.

Dans le troisième chapitre qui ne constitue que l'introduction à l'étude du sujet principal, nous avons cru devoir rapporter l'anatomie normale de l'estomac du cobaye afin de permettre une meilleure compréhension des études histologiques exposées dans le chapitre suivant.

Dans le quatrième chapitre nous préciserons les moyens mis en œuvre pour obtenir des ulcères histaminiques sous le couvert des antihistaminiques de synthèse et nous décrirons les lésions produites.

Dans le cinquième chapitre, nous nous efforcerons de donner une interprétation pathogénique des ulcères obtenus et dans la mesure du possible une comparaison avec les ulcères spontanés de l'homme.

Enfin, nous résumerons brièvement sous forme de conclusions les résultats obtenus.

CHAPITRE PREMIER

BREF RAPPEL DES DIVERS MOYENS DE PRODUCTION DES ULCERES GASTRIQUES EXPERIMENTAUX NON HISTAMINIQUES

1°. — ULCÈRES PAR DÉRIVATION.

Les expériences de dérivation ont eu pour but de priver l'animal de ses sécrétions biliaires, pancréatiques ou duodénales. Toutes ces expériences de dérivation ont été faites chez le chien.

On a utilisé une gastro-jéjunostomie avec exclusion pylorique, extirpation du duodénum et abouchement des voies pancréatico-biliaires à la paroi (BICKEL, 1909) ; la fermeture des deux bouts du duodénum et l'abouchement de celui-ci au caecum (EXALTO, 1911) ; la fermeture du bout pylorique du duodénum et l'abouchement de son bout jéjunal à l'iléon (MANN et WILLIAMSON, 1925) ; même technique mais abouchement à l'iléon d'une section sous-vatérienne du duodéum (WEISS et GURRIARAN).

A côté de ces dérivations totales on a effectué des dérivations partielles :

— des dérivations isolées de la bile par fistulation du cholédoque à la paroi (ROUS et MAC MASTER) ; anastomose cholécysto-iléale (WEISS et GURRIARAN) ; anastomose cholécysto-urétérale droite après néphrectomie

(Peane et Eisenbrey) ou sans néphrectomie (G. Loewy) ; anastomose de la vésicule au bassinet droit (Kapsinow, Engh et Harvey) ;

— des dérivations isolées du suc duodénal par résection du duodénum, abouchement au pylore de la première anse jéjunale et réimplantation dans celle-ci des canaux pancréatico-biliaires (Mann et Kawamura) ;

— des dérivations isolées du suc pancréatique par fistulation du canal pancréatique principal à la paroi (Rous) ou à l'uretère droit (Loewy).

Dans une proportion qui est presque de 100 % dans les dérivations totales, qui est légèrement inférieure dans les dérivations isolées de la bile, qui est de 20 % dans les dérivations isolées du suc duodénal et qui n'est que de quelques unités dans celles du suc pancréatique, on obtient un ou plusieurs ulcères dits de sortie siégeant sur le versant jéjunal de l'anastomose, présentant les mêmes caractères anatomo-pathologiques que l'ulcère humain, les mêmes complications, mais évoluant régulièrement vers la mort et non par poussées.

Nous n'entrerons pas ici dans les nombreuses discussions pathogéniques auxquelles ces ulcères de dérivation ont donné lieu.

Rappelons seulement que l'on a invoqué :

— la suppression du réflexe de Boldireff (Matthews et Dragstedt, Weiss jusqu'en 1931, Aron, Duval et Moutier, Morton) ;

— une carence en histamine provoquée par la perturbation métabolique consécutive aux troubles digestifs réalisés (Weiss à partir de 1931 et Aron), conception qui est à l'origine du traitement de l'ulcère humain par les acides aminés;

— des troubles dans la sécrétion du mucus gastrique (Leriche) ;

— l'absence du bain de la muqueuse intestinale par la bile (FIESSINGER).

2°. — ULCÈRES CINCHOPHÉNIQUES.

Le cinchophène ou atophan, employé dans le traitement de la goutte et du rhumatisme, est susceptible de provoquer parfois chez l'homme des troubles hépatiques pouvant aller jusqu'à l'atrophie jaune aiguë du foie.

C'est en essayant de reproduire expérimentalement ces lésions hépatiques chez le chien que les auteurs américains CHURCHILL et VAN WAGONER découvrirent en 1931 dans l'estomac de leurs animaux des ulcères chroniques. Ces expériences ont été reprises et confirmées par de nombreux auteurs. CHURCHILL et MANSHARDT, BARBEM et FISK, SHOJI (1933), HANKE (1934), SCHWARTS et SIMONDS, BOLLMAN et MANN (1937-1938), FARBMANN, SANDWEISS et SOLTZSTEIN, TAGARIELLO (1939), WINTERS, PETERS et CROOK (1939).

En France, citons les travaux de LOEWY (1939) et ceux de CHIRAY, J. BESANÇON et DEBRAY (1940).

L'animal de choix est le chien. On lui donne la cinchophène par voie buccale, une fois par jour à la dose de 100 à 200 mgr./kg.

Dans ces conditions, les animaux présentent dès la troisième semaine, des vomissements sanguinolents, du mélaena, une altération de l'état général. Ces troubles correspondent à une gastrite aiguë hémorragique avec ulcérations superficielles, suivie de gastrite ulcéreuse aiguë. Puis au cours de la troisième semaine, apparaît l'ulcère chronique.

Une fois l'ulcère constitué, si l'on continue à donner le cinchophène, l'évolution se fait vers la mort par hémorragie ou par perforation en péritoine libre ou cloisonné.

La pathogénie de ces ulcères cinchophéniques est demeurée en grande partie obscure. Divers mécanismes ont été proposés : irritation locale par le cinchophène, élimination du cinchophène par voie gastrique, origine nerveuse ou endocrinienne; ils ont été écartés successivement.

De plus, on n'a trouvé aucune augmentation de la sécrétion gastrique. Néanmoins TAGARIELLO, puis BOLLMANN, STALKER et MANN, étudiant l'action de l'histamine chez le chien traité par le cinchophène, trouvèrent que la sécrétion gastrique produite était plus importante et plus prolongée que normalement.

Signalons que PARROT, DEBRAY et G. RICHET ont constaté chez ces animaux une élévation de l'histaminémie de 50 γ par litre, chiffre normal, à 175 γ en moyenne.

3°. — ULCÈRES PAR PERTE DE SUBSTANCE.

Une perte de substance de la muqueuse gastrique effectuée par un moyen quelconque ne tarde pas à guérir. On a pensé pouvoir transformer cette perte de substance en ulcère en essayant d'en retarder la guérison.

Pour atteindre ce but, on a utilisé des instillations d'acide chlorhydrique au moyen d'une sonde intra-gastrique (MATTHES, LITTAUER), la ligature des vaisseaux de la zone lésée (FILISH, LITTAUER), la création d'une anémie hémorragique (QUINCKE et DAESTWYLER), des injections sous-cutanées ou intra-veineuses de peptones (TÜRCK), la création d'une sténose pylorique partielle (FRIEDMANN et HAMBURGER), des instillations de micro-organismes (ASKANAZY), des injections intra-veineuses acidosantes de phosphate monosodique (BALINT et WEISS).

Les résultats obtenus ont été assez variables.

4°. — Ulcères par instillations de substances nécrosantes.

On a produit des ulcères en introduisant au moyen de sondes, de l'acide chlorhydrique dans l'estomac (von Gottschlich, Friedenwald, Feldmann et Morrisson, Morgenstern), mais les concentrations employées atteignent des taux qui n'ont jamais été observés chez l'homme et l'acide chlorhydrique à 0,5 %, taux qui correspond à celui du suc gastrique secrété après injection d'histamine, entraîne seulement la production d'une gastrite (Overgaard). Silbermann a obtenu des ulcérations en provoquant l'hyperchlorhydrie chez le chien au moyen de repas fictifs de Pavlow.

5°. — Ulcères par injections de substances nécrosantes dans la paroi gastrique.

On a pratiqué dans la paroi gastrique des injections interstitielles de substances chimiques : acide chlorhydrique (Carnot, Simonnet, Tissier et Cachera, puis Friedenwald, Feldmann et Morrisson), de nitrate d'argent (Dragstedt, puis Dragstedt et Vaughan), de formol.

On a injecté aussi des substances microbiennes les plus diverses, en particulier, des streptocoques isolés d'ulcères gastriques (Rosenow).

Dans tous les cas, on n'obtient pas des ulcères, mais des ulcérations spontanément cicatrisables.

6°. — Ulcères par anaphylaxie locale.

Ayant sensibilisé des animaux à diverses substances : ovalbumine, protéines de bœuf, protéines d'orge, sérum de cheval, etc..., on a obtenu des ulcères au point

de piqûre en injectant ensuite ces substances dans la paroi gastrique (IVY et SHAPIO).

D'autre part, BOLTON préparait un sérum gastrotoxique en injectant à un lapin des cellules gastriques de cobaye. Le sérum du lapin ainsi traité déterminait un ulcère lorsqu'on l'injectait dans la paroi gastrique d'un cobaye. On a ensuite préparé un sérum analogue pour le chat en se servant du sérum de chien.

7°. — ULCÈRES PAR ISCHÉMIE.

Depuis longtemps (PANUM, COHNHEIM, PAYR), on est arrivé à produire des ulcérations gastriques par embolies des artères et des veines de l'estomac. Plus récemment citons le japonais HONDA qui provoquait ces embolies au moyen de poudre de Lycopode.

On a également obtenu des ulcérations par ligature des vaisseaux. Citons à ce point de vue les travaux des japonais GOTO, ZIKANORI, OMATA, ce dernier associant aux ligatures vasculaires l'ablation du grand épiploon.

8°. — ULCÈRES PAR LÉSIONS NERVEUSES.

On savait depuis BROWN-SÉQUARD qu'une excitation de l'écorce cérébrale pouvait entraîner une ulcération de l'estomac. La question fut reprise par MARTEL en France, CUSHING en Amérique.

On a obtenu des résultats analogues par excitation de la moelle, par section du vague (VON IZEREN, OPHULS, ZIRONI, GREGGIO), par irritation du vague (FRIEDMANN, NICOLAYSEN, KEPPICH, SHERREN), par section du sympathique (DELLA VEDOVA).

Il faut ranger dans le même groupe les ulcères provoqués par des poisons agissant sur le système nerveux (pilocarpine, nicotine...).

9°. — Ulcères par lésions endocriniennes.

Il s'agit surtout de la parathyroïdectomie (Gley, Loeper et Béchamp, Carlson et Jacobson, Friedmann et Silvestri) aussi de la surrénalectomie (Finzi et Latzel, Mann, Stewart et Rogoff, Levy et Armingeat).

Des ulcérations gastriques ont également été observées à la suite des thyroïdectomies et des hépatectomies partielles.

10°. — Ulcères par carence.

Citons les travaux de Magee qui obtint des ulcérations gastriques en soumettant des cobayes à un régime carencé en sels minéraux et en vitamines et ceux de Mac Carrisson qui soumit des singes à un régime carencé en vitamines.

CHAPITRE II

REVUE DES TRAVAUX ANTÉRIEURS SUR LA PRODUCTION DES ULCERES GASTRIQUES EXPÉRIMENTAUX PAR L'HISTAMINE

1°. — PRODUCTION D'ULCÈRES PAR INJECTIONS INTERSTITIELLES D'HISTAMINE DANS LA PAROI GASTRIQUE.

Nous ne citerons que pour mémoire les travaux de O'SHAUGHNESSY (1931) qui, n'ayant pas réussi à créer des ulcères par injections sous-cutanées d'histamine, obtint des résultats par injections interstitielles d'histamine dans la paroi gastrique du chat. Les ulcères obtenus étaient des ulcères aigus, mais dans le nombre il s'en trouvait un ayant les caractères de l'ulcère chronique.

2°. — PRODUCTION D'ULCÈRES PAR ASSOCIATION DE L'HISTAMINE A UN SECOND FACTEUR.

Nous avons signalé dans notre premier chapitre comment les auteurs s'étaient efforcés de transformer en ulcères des pertes de substance de la paroi gastrique en retardant la cicatrisation de ces pertes de substance par divers moyens.

Parmi les moyens employés figure l'histamine. C'est ainsi quen 1928, Mac Ilroy constata, par hasard, sur un lot de quatre chats qui avaient reçu des injections sous-cutanées d'histamine, l'existence chez l'un de ces animaux, de deux ulcères gastriques. Cette observation l'amena à voir si l'administration d'histamine pourrait retarder la guérison d'une lésion gastrique produite mécaniquement et d'après le résultat d'une expérience portant sur sept chats il conclut affirmativement.

Plus tard, Best et Mac Henry confirmèrent ces expériences chez le chat et chez le chien. La guérison de ces pertes de substances étaient retardées et de plus, lorsque cette guérison s'amorçait, il se produisait à la base et sur les bords de l'ulcère une prolifération excessive de tissu conjonctif d'où résultait une induration de la lésion. De plus, le retard de guérison était en relation avec la quantité d'histamine employée. C'est ainsi que pour retarder la guérison d'une perte de substance de 1 cm^2 environ pendant deux semaines, il fallait employer 1 à 2 mgr./kg. d'histamine deux fois par jour. Des doses moindres retardaient la guérison pendant moins longtemps, des doses plus grandes ne pouvaient être données à cause de leur toxicité.

Néanmoins Mac Ilroy rapporte n'avoir pas produit de syndrome toxique chez le chat avec 10 à 20 mgr. tous les deux jours. Flood et Howes (1934) avec de telles doses observaient des vomissements, de la diarrhée aqueuse, de l'amaigrissement et la mort au bout de quelques jours, sans ulcère à l'autopsie; ils durent diminuer les doses jusqu'à 1 à 2 mgr. deux fois par jours. Ils notèrent alors que l'histamine retardait en général la guérison des pertes de substance et qu'à ce propos, elle avait un effet plus marqué sur les lésions de la petite courbure que sur celles de la grande courbure, fait qu'ils rapprochèrent de la rareté des ulcères chroniques de la grande courbure chez l'homme. Dans

quelques cas ils obtinrent des perforations. Enfin chez une minorité d'animaux, les lésions changeaient d'aspect et prenaient l'allure d'une gastrite.

On a également cherché l'influence de l'histamine sur les ulcérations obtenues par injections de substances nécrosantes dans la paroi gastrique. Nous avons signalé plus haut les travaux de CARNOT, SIMONNET, TISSIER et CACHERA sur la création d'ulcérations gastriques au moyen d'injections d'acide chlorhydrique dans la paroi (1935). Ces mêmes auteurs, après avoir pratiqué ainsi chez sept chiens de 6 à 10 kg. des injections interstitielles d'acide chlorhydrique à 12 ‰, ont fait chez ces animaux des injections sous-cutanées quotidiennes de 1 mgr. d'histamine pendant un temps variant de neuf à soixante-et-un jours. La comparaison avec des chiens témoins leur a montré les différences suivantes.

Chez les chiens témoins, les ulcères se concentrent à peu près exclusivement sur la petite courbure, alors que, sous l'influence de l'histamine, des ulcères s'observent aussi sur les faces, tout en restant d'ailleurs plus nombreux, plus nets et plus durables sur la petite courbure.

Les ulcères obtenus chez les chiens traités par l'histamine sont, au total, beaucoup plus nombreux que chez les témoins : 64 % des injections ont été effectives contre 28 %.

De plus, les lésions ont, en général, un caractère hémorragique qu'elles n'ont pas avec l'acide chlorhydrique seul.

Enfin, la tendance à la guérison est beaucoup moins marquée, les lésions durent plus longtemps et, à ancienneté égale, elles sont plus accentuées.

Il faut signaler que la même année, les auteurs américains FRIDENWALD, FELDMANN et MORRISSON effectuèrent un travail analogue. Ils pensaient transformer en ulcères chroniques, au moyen d'un traitement prolongé par injections sous-cutanées d'histamine, des ulcéra-

tions aiguës obtenues par injections interstitielles d'acide chlorhydrique à 1 % dans la paroi gastrique. Opérant sur quatre chiens auxquels ils injectaient 0,5 mgr. d'histamine une à trois fois par jour, ils n'obtinrent, au bout de trois mois environ qu'une très légère érosion superficielle. Par comparaison avec une série de chiens témoins, les auteurs américains, malgré le petit nombre de chiens mis en expérience, concluent à l'inverse des auteurs français, que l'histamine sous-cutanée est sans action sur l'ulcère aigu traumatique.

C'est à une conclusion analogue qu'est arrivé LOEWY (1937), qui eut l'idée de voir si l'action de l'histamine aurait pour effet d'accélérer l'apparition des ulcères cinchophéniques. Il fit précéder chaque administration de cinchophène de l'injection de 1 mgr. de bichlorhydrate d'histamine. Un chien qui avait reçu 39 gr. de cinchophène et dix-sept injections de 1 mgr. d'histamine et un autre qui avait reçu 53 gr. de cinchophène et dix-sept injections d'histamine, présentèrent des ulcères. Mais chez deux chiens qui avaient reçu 4 mgr. d'histamine, respectivement en huit jours et en onze jours, les injections d'histamine, après cessation du cinchophène n'ont pas empêché la guérison de l'ulcère.

3°. — PRODUCTION D'ULCÈRES PAR LA SEULE ACTION PHARMACODYNAMIQUE DE L'HISTAMINE.

En 1928, BÜCHNER de l'Ecole d'ASCHOFF qui, dans la pathogénie de l'ulcère gastrique, attribuait le rôle essentiel à une augmentation de l'action peptique du suc gastrique, entreprit, pour étayer cette théorie, de produire chez le rat des ulcères par injections d'histamine. En collaboration avec SIEBERT et MOLLOY, il injectait par voie sous-cutanée et en deux fois, 0,6 mgr. d'histamine par kilog. à des rats maintenus à jeun depuis vingt-quatre heures. A la suite de ce traitement, il

observa des érosions de la paroi gastrique dans une proportion d'environ 80 % des cas; ces érosions étaient surtout localisées dans la partie antérieure de l'estomac. Dans le cas où les rats n'étaient pas maintenus à jeun, les érosions n'apparaissaient que dans 20 % des cas environ, elles restaient plus petites et guérissaient plus rapidement.

Dans des essais ultérieurs, BÜCHNER, SIEBERT et MOLLOY n'ont eu que des résultats beaucoup moins nets. Ils attribuèrent cet échec à des modifications saisonnières de la sensibilité des rats vis-à-vis de l'histamine.

L'année suivante, BÜRKLE DE LA CAMP reprit ces expériences et confirma les observations des auteurs précédents sur le rat. Il nota la possibilité d'ulcérations spontanées de la partie antérieure de l'estomac du rat, mais la proportion de ces ulcérations spontanées est infiniment moindre que la proportion observée par traitement à l'histamine. Par contre, chez le chien, il ne put provoquer aucune érosion, pas même de signes de gastrite et cela malgré une prolongation du jeûne pendant deux ou trois jours.

IMPERATORI obtint ensuite chez le lapin des ulcérations gastriques au moyen d'injections d'histamine faites tous les deux jours et prolongées pendant une période plus longue.

En 1930, le chercheur japonais ARATA MATSUEDA voulut mettre la question au point. Avec des doses choquantes, il n'obtint pas d'ulcères. Ceux-ci n'apparaissaient que lorsqu'on injectait l'histamine par voie sous-cutanée, à doses faibles et croissantes. Il a opéré ses recherches sur le lapin, le chien et le cobaye.

Chez le lapin, il commence par 0,3 mgr. par kilog. Il fait trois injections sous-cutanées par jours, une heure avant chaque repas et poursuit les injections pendant plusieurs semaines. Il obtient ainsi dans 22 % des cas de petits ulcères dont il donne la description suivante :

« L'ulcère était arrondi ou elliptique, le plus souvent de la grosseur d'un pois, le bord était assez net, quelquefois un peu décollé, quelquefois cratériforme, le fond était à peu près propre ou recouvert d'une masse nécrotique grisâtre ou de sang coagulé brunâtre, creusant le plus souvent jusqu'à la *muscularis mucosae,* quelquefois jusqu'à la séreuse et même parfois perforant celle-ci. Les ulcères étaient isolés ou parfois groupés côte-à-côte, situés le plus souvent en avant ou en arrière du fundus, au cardia, ou au pylore. On ne nota dans la région atteinte aucune lésion vasculaire ». L'atropinisation préalable n'empêchait pas l'apparition des ulcères, mais celle-ci paraissait alors demander un peu plus de temps.

Chez le chien, il fait trois injections d'histamine par jour pendant deux semaines. Il commence par 0,2 mgr. d'histamine par kilog. et monte progressivement jusqu'à 1 mgr. Il obtient ainsi des ulcères dans 33 % des cas.

Chez le cobaye, il injecte, toujours en croissant, de 0,1 mgr. à 0,7 mgr. d'histamine par kilog. pendant trois à six jours. Il obtient 60 % de succès et note que chez le cobaye l'ulcère tend plus volontiers vers la perforation.

En 1932, HARDE, de l'Institut Pasteur, met en expérience cent cinq souris, six lapins et dix cobayes. Il injecte aux souris 0,25 mgr. d'histamine par voie sous-cutanée tous les deux jours. Il injecte aux lapins et aux cobayes 1 mgr. Il n'avait d'ailleurs pas tant en vue de réaliser des ulcères que de voir s'il pourrait obtenir une cancérisation des lésions ainsi produites. Une épidémie de paratyphoïde ayant décimé son élevage, il constata chez les souris mortes pendant l'épidémie des ulcères aigus. Chez les souris ayant survécu et ayant reçu, après un repos de quelques semaines, de nouvelles injections, plus espacées d'ailleurs, il trouva des lésions de gastrique subaiguë ou chronique avec quelques rares

ulcères et en tout cas, pas de cancer. Il obtint également quelques ulcères chez le cobaye, mais échoua chez le lapin.

La même année, EPPINGER et LEUCHTENBERGER expérimentent sur le chien. A la suite d'injections intra-veineuses d'histamine, leurs animaux présentent rapidement des troubles digestifs : vomissements, diarrhée sanglante. A l'autopsie, ils trouvent une gastro-duodénite, faite d'un triple processus : un œdème de la sous-muqueuse soulevant l'épithélium et dissociant la structure des canaux glandulaires, des hémorragies dans la muqueuse avec formation d'infarctus, enfin des érosions de petite taille.

En 1933, le Danois OVERGAARD a l'idée de pratiquer des injections sous-cutanées d'histamine chez des chiens porteurs d'une fistule gastrique. Ce procédé a l'avantage de pouvoir apprécier la sécrétion du suc gastrique et de pouvoir suivre, au moyen de biopsies l'évolution anatomo-pathologique de la muqueuse. Il injecte quotidiennement et loin des repas, 0,4 à 5 mgr. d'histamine et voit ainsi se produire une gastrite dont l'aspect histologique est absolument semblable à celui de la gastrite humaine. A la longue, de légères érosions finissent par apparaître, mais pas de vrais ulcères.

En 1934, MIMAKI obtient des ulcères histaminiques chez le cobaye et à ce propos montre que l'adrénaline et l'extrait thyroïdien inhibent cette action alors que la pilocarpine et la thyroïdectomie la favorisent.

En 1935, ORNDORFF, BERGH et IVY produisirent des ulcères histaminiques chez le chien. A dix chiens en expérience, ils injectaient par voie sous-cutanée 2 mgr. d'histamine toutes les deux heures, jour et nuit, dix fois par jour; les chiens étaient laissés en repas pendant les quatre heures restantes. Ce traitement s'étendit sur une période de soixante-six jours. Chez quatre des neuf chiens survivant à l'expérience, ils observèrent des érosions duodénales superficielles.

La même année, l'Italien BENZONI rapporte les résultats d'injections sous-cutanées d'histamine chez deux lapins, un chien et sept cobayes. Ceux-ci présentent de nombreuses ulcérations superficielles, mais aussi deux ulcères profonds, l'un prêt à perforer, l'autre bouché par un processus de péritonite adhésive.

En 1938, HEINLEIN et KASTRUP de Cologne, opèrent sur sept chats. Ceux-ci reçoivent par voie intra-veineuse et à jeun, de fortes doses d'histamine de l'ordre de plusieurs milligrammes, susceptibles de produire un état de choc passager mais non mortel. Ils sont injectés pendant un mois les uns tous les jours, les autres tous les deux jours. A l'autopsie, HEINLEIN et KASTRUP trouvent une gastrite avec œdème de la muqueuse, suffusions hémorragiques, infiltrats leucocytaires, mais pas d'ulcère.

En 1942, MERCKEL de Breslau, par administration de doses relativement élevées d'histamine à onze cobayes voit se produire dans tous les cas, des érosions et des hémorragies aiguës qui, dans quatre cas, aboutissent à la perforation. Il essaie aussi d'obtenir des ulcères chroniques chez quarante-quatre cobayes, par des injections échelonnées sur une durée de temps variable allant jusqu'à cent quatre-vingts-neuf jours. Chez quarante-et-un de ces animaux, il obtient des altérations gastriques parmi lesquelles de nombreux ulcères chroniques calleux. Dans cette série, il se produit deux perforations aiguës et trois perforations chroniques.

Enfin, en 1940, une équipe de chercheurs américains : VARCO, WALPOLE, CODE et WANGENSTEEN ont eu l'idée de provoquer une administration continue d'histamine en injectant par voie intra-musculaire de l'histamine incorporée à de la cire d'abeille.

Le bichlorhydrate d'histamine, parfaitement desséché, est enrobé dans la cire d'abeille à la dose de 100 mgr. par cc. de cire. L'ensemble forme une masse

qui, fondant entre 40° et 50°, a une consistance semi-solide lorsqu'elle est injectée au niveau des muscles de la région dorsale des animaux. L'histamine ainsi injectée est libérée progressivement.

En 1940, ils utilisèrent cette méthode chez le chat et le chien. En 1942, ils étendirent leur champ d'expérimentation et utilisèrent en outre, le cobaye, le lapin, le veau, le porc, le singe, le poulet, le canard, la marmotte. Les injections ont lieu une fois par jour aux doses suivantes d'histamine base : 30 mgr. en moyenne chez le chien, 10 chez le chat, 5 chez le cobaye, 15 chez le lapin, 50 à 100 chez le veau, 40 chez le porc et le singe, 7,5 chez le poulet, 20 chez le canard et la marmotte.

Les ulcères apparaissent plus ou moins facilement selon les espèces, le cobaye et le chat étant les plus sensibles, le singe et le lapin les plus réfractaires. La production des ulcères était facilitée au besoin au moyen de la diète. Les ulcères obtenus étaient, soit des ulcères aigus s'accompagnant ordinairement de perforation, soit des ulcères chroniques accompagnés d'une importante induration de la paroi. Les auteurs n'en ont pas fait une étude histologique poussée mais l'aspect macroscopique était absolument le même que celui de l'ulcère spontané de l'homme.

Tels sont donc les divers travaux concernant la production des ulcères gastriques par l'histamine.

Ils nous montrent que des ulcères apparaissent dans un pourcentage de cas plus ou moins élevé, après des injections répétées d'histamine. Nous allons voir maintenant que l'administration préventive d'antihistaminique, qui permet d'injecter des doses beaucoup plus élevées d'histamine, fournit le moyen d'obtenir des ulcères d'une façon absolument constante et cela dans des délais particulièrement réduits.

Mais auparavant, il est nécessaire pour la compréhension de l'étude histologique des résultats obtenus, de faire un exposé succinct de l'anatomie microscopique de l'estomac normal du cobaye.

CHAPITRE III

ANATOMIE NORMALE DE L'ESTOMAC DU COBAYE

ETUDE MACROSCOPIQUE

Après ouverture longitudinale de la paroi abdominale, l'estomac apparaît en partie caché par le foie dans la région sous-diaphragmatique médiane et gauche de la cavité péritonéale. Le foie recouvre environ le tiers supérieur droit de sa face antérieure. Il faut le réclíner en haut pour bien mettre en évidence l'estomac. Celui-ci apparaît alors étendu transversalement dans la cavité abdominale, son grand axe dirigé de haut en bas et d'arrière en avant, presque perpendiculaire par rapport à la direction de la colonne vertébrale. Sa partie postérieure est cachée sous la coupole diaphragmatique gauche contre la paroi lombo-abdominale. Ses rapports avec les organes voisins sont analogues à ceux que contracte l'estomac de l'homme.

Ayant extrait l'estomac de la cavité abdominale, on peut, comme chez l'homme, décrire une grande courbure, une petite courbure et deux faces. Les deux courbures sont parcourues par des vaisseaux dont les branches montantes et descendantes créent des réseaux vasculaires sur chacune des faces. L'analogie que cet organe présente avec l'estomac humain permet de décrire,

comme chez ce dernier, trois régions topographiques : la grosse tubérosité, la région médio-gastrique, l'antre pré-pylorique.

A l'ouverture, la muqueuse présente un aspect blanc finement granité. Les faces endo-gastriques de la paroi sont parcourues par des replis qui naissent de la petite courbure où ils sont tassés les uns contre les autres. De là, ces replis descendent sur les deux faces gastriques suivant une direction soit perpendiculaire, soit presque parallèle au grand axe de l'estomac, et vont mourir plus ou moins près de la grande courbure. Ils restent d'autant plus à distance d'elle que la région considérée est plus en arrière. La grosse tubérosité en est la plus dépourvue. Ces replis correspondent, comme nous le verrons, à un aspect histologique un peu particulier de la muqueuse. Ils ne sont pas le fait de la contracture musculaire de la paroi puisque, après action de l'atropine, on les retrouve avec la même netteté.

L'orifice œsophagien est limité par une sorte de bourrelet d'invagination de la muqueuse œsophagienne, dont la coloration pâle et l'aspect lisse tranchent sur la muqueuse gastrique finement granitée et rose pâle. Ce bourrelet correspond à la muqueuse œsophagienne malpighienne avec laquelle il se montre en continuité après ouverture longitudinale de l'œsophage. Il s'étend à peine sur la face endo-gastrique et cède brusquement la place à la muqueuse.

ETUDE HISTOLOGIQUE

Avant d'aborder la description histologique de l'estomac, nous commencerons par donner rapidement un bref aperçu de la technique utilisée.

L'estomac est retiré de la cavité abdominale après section de l'œsophage à un demi-centimètre environ au-

dessus du cardia et après section du duodénum au niveau de la première portion. Une fois retiré de la cavité abdominale, l'estomac est vidé de son contenu par aspiration au moyen d'une canule montée sur une seringue et introduite dans la cavité gastrique par l'œsophage. Il est alors, à plusieurs reprises, rincé doucement avec une solution à 10 % de formol, puis injecté une dernière fois avec cette même solution en quantité suffisante pour lui rendre le volume qu'il présentait avant l'autopsie. Il est alors immergé dans une solution de formol à 10 %.

Après fixation, trois prélèvements sont effectués au niveau des régions différentes. Ces prélèvements sont pratiqués de façon à intéresser toute la circonférence de la paroi gastrique suivant trois plans perpendiculaires au grand axe de l'estomac. Ces plans vont de la petite à la grande courbure, le premier de façon à intéresser la région de la grosse tubérosité, le second passant par la région médio-gastrique et le troisième par la région de l'antre.

Ces prélèvements sont alors inclus dans la paraffine, coupés et étalés suivant la technique habituelle. Trois colorations différentes ont été effectuées : à l'hématéine-éosine, au trichrome de MASSON, enfin au muci-carmin.

L'étude de certaines régions a nécessité l'examen de coupes faites en série. Il en est ainsi de la région de passage de l'œsophage à la cavité gastrique. Il en est également ainsi de certaines régions ulcérées dont le polymorphisme lésionnel nécessitait l'étude d'un grand nombre de préparations prélevées au contact les unes des autres.

D'autres viscères ont également été prélevés : vésicule biliaire, intestin grêle, gros intestin. L'aspect des modifications expérimentales de ces organes créés par les injections massives d'histamine, n'a pas paru justi-

fier pour le moment une étude détaillée. Ces lésions feront peut-être l'objet de travaux ultérieurs d'HALPERN et Jean MARTIN.

L'étude de ces préparations à permis d'aboutir aux résultats que nous allons maintenant exposer.

Nous allons commencer cette étude histologique par l'aspect particulier que l'on observe au niveau de l'orifice œsophagien où existe une zone malpighienne (fig.1).

Fig. 1
Passage œsophago-gastrique

La paroi œsophagienne comprend de l'intérieur vers l'extérieur les couches suivantes : un épithélium malpighien kératinisant, une musculaire muqueuse, une couche musculaire striée circulaire, une couche musculaire striée longitudinale plus étroite, une zone de tissu cellulo-graisseux péri-œsophagien et enfin le repli péritonéal.

Ces diverses couches sont en continuité avec leurs homologues de la paroi gastrique, mais les jonctions se font à des niveaux différents.

La muqueuse œsophagienne descend dans la cavité gastrique où elle s'invagine en formant un bourrelet qui remonte à peine sur la face endo-gastrique de la cavité. Elle cède brusquement la place, sans transition à la muqueuse gastrique.

La musculaire muqueuse œsophagienne est en continuité absolue avec celle de la paroi gastrique.

La couche musculaire striée circulaire œsophagienne s'interrompt brusquement un peu au-dessus du cardia et fait place à la couche musculaire lisse circulaire gastrique qui, un peu plus bas, au niveau de l'orifice cardiaque, se renfle en une sorte de sphincter.

La couche musculaire striée longitudinale œsophagienne s'interrompt brusquement un peu au-dessus de la précédente et devient alors, avant le sphincter lisse du cardia, la deuxième assise musculaire lisse longitudinale de la paroi gastrique.

Enfin, l'atmosphère cellulo-graisseuse et le péritoine péri-œsophagien sont en continuité avec les mêmes éléments qui constituent la sous-séreuse et la séreuse gastriques.

L'étude de cette région nous a amené à énumérer les différents éléments qui constituent la paroi gastrique, c'est-à-dire une muqueuse et sa musculaire muqueuse au dessous desquelles on note une sous-muqueuse, une couche musculaire lisse circulaire, une couche musculaire lisse longitudinale, une sous-séreuse et enfin une séreuse.

Avant d'aborder l'étude de ces différentes assises, à laquelle nous ajouterons celle des vaisseaux et des nerfs, nous envisagerons quelques aspects particuliers qui intéressent l'ensemble de la paroi gastrique.

Celle-ci subit des modifications d'ensemble parmi lesquelles il faut citer, avant d'entrer dans les détails, les crêtes et les festons muqueux.

Fig. 2
Crêtes de la muqueuse

Les crêtes (fig. 2) constituent des prolongements endo-gastriques d'une partie de la paroi. Elles comportent une partie centrale conjonctivo-vasculaire émanée de la sous-muqueuse. Cette partie centrale des crêtes

est bordée par un prolongement de la musculaire muqueuse qui en suit les contours et qui est elle-même revêtue par la muqueuse. Ces crêtes représentent les sections des replis que nous avons signalés à l'étude macroscopique. Ceci explique les variations de leur abondance suivant la région considérée : au niveau de la petite courbure elles sont nombreuses et rapprochées, au niveau de la grosse tubérosité elles descendent jusqu'au milieu des faces; dans la région médio-gastrique on les rencontre sur toute la périphérie de la paroi gastrique; enfin, au niveau de l'antre, elles n'existent prati-

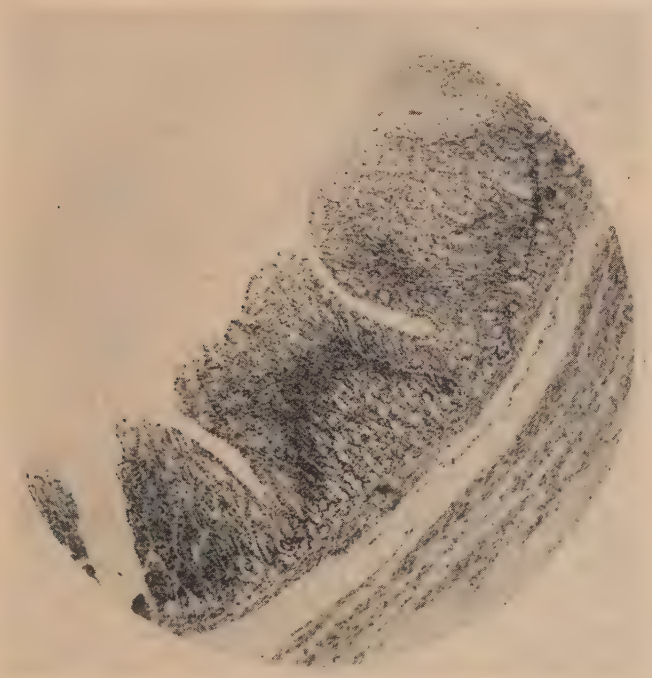

Fig. 3

Aspect festonné de la muqueuse de la région de l'antre pré-pylorique

quement que sur la petite courbure, débordant à peine sur les faces.

Dans la région de l'antre on constate sur les faces une autre modification de l'aspect d'ensemble : le caractère festonné de la muqueuse (fig. 3). Ce caractère est dû uniquement à des différences groupées et localisées dans la longueur des tubes et la musculaire muqueuse demeure régulièrement circulaire.

Ces variations d'ensemble étant exposées, nous pouvons aborder maintenant l'étude du détail de la paroi et nous décrirons successivement la muqueuse et les couches sous-jacentes.

La muqueuse est tout entière recouverte par un épithélium de surface dont l'invagination détermine des tubes glandulaires. Si les cellules qui constituent l'épithélium de surface sont toutes comparables les unes aux autres, il n'en est pas de même de celles qui bordent la lumière des tubes. Nous étudierons donc d'abord l'épithélium de surface, puis nous envisagerons ensuite isolément les trois sortes de cellules, dont le groupement, le long de la lumière des tubes, constitue la muqueuse. Nous verrons enfin, pour terminer, comment ce groupement donne à l'ensemble du tube une morphologie particulière qui dépend essentiellement de la région envisagée : grosse tubérosité, région médio-gastrique, région de l'antre pré-pylorique.

Les cellules qui constituent cet épithélium de surface sont hautes et cylindriques. Leur pôle apical est quelquefois légèrement renflé. Leur protoplasme est faiblement basophile, non homogène, finement granité, peu ou pas vacuolaire, sauf peut-être au niveau de la région pylorique. Leur noyau est de forte dimension, arrondi ou globuleux, quelquefois légèrement allongé. Il occupe le centre ou l'un des pôles de la cellule. Il est souvent entouré, au niveau de la région pré-pylorique, par une

zone protoplasmique assez claire. Il possède un ou plusieurs nucléoles. Son réseau chromatinien est irrégulièrement distribué en grains ou en une trame fine. Il se condense toujours à la périphérie, dessinant ainsi nettement le contour du noyau. Ces cellules desquament facilement dans la lumière gastrique isolément ou en petits lambeaux. Dans leur ensemble elles ne sont pas mucicarminophiles. Cependent, au niveau de la région médio-gastrique, et au niveau de l'antre, quelques-unes, sans topographie systématique, sont faiblement colorées en rose pâle. L'épithélium de surface est recouvert superficiellement d'un enduit muci-carminophile et contenant quelques cellules desquamées.

Cet épithélium de surface que nous venons de décrire, s'invagine au niveau des tubes glandulaires et constitue la première partie de ceux-ci. L'étude d'ensemble de ces tubes permet d'isoler trois catégories différentes de cellules :

— *Une première variété* est comparable aux cellules principales de l'estomac humain. Elles sont cubiques ou cylindro-cubiques, à limites imprécises, à protoplasme peu éosinophile, quelquefois même légèrement basophile, finement granité. Leur noyau est globuleux et de forte dimension. Il renferme un ou deux nucléoles. Sa chromatine est dense, pulvérulente ou en réseau.

— *Une deuxième variété* est constituée par des cellules dont les caractères principaux sont analogues à ceux des cellules bordantes de l'estomac humain. Elles sont larges, à contours polyédriques et nettement définis. Leur protoplasme est éosinophile, très finement granuleux. Les grains protoplasmiques, franchement éosinophiles sont irrégulièrement répartis à l'intérieur du protoplasme ce qui donne à ce dernier un aspect hétérogène. Le protoplasme de la plupart de ces cellules présente des zones de condensation granuleuse et des zones claires où il prend un aspect filamenteux. Assez souvent,

ces zones de condensation sont périnucléaires. Quelques cellules cependant font exception à cette constatation générale et leur protoplasme est uniformément homogène. Cette homogénéité est due à l'égale répartition de toutes les granulations. Quant au noyau, il est arrondi, globuleux, le plus souvent central et occupe le quart environ de la surface protoplasmique. Son réseau chromatinien est irrégulièrement distribué : il présente une couronne périphérique avec quelques dentelures qui se dirigent vers le centre, amorçant ainsi une disposition en rayons de roue très incomplète. Au centre du noyau, la disposition de la chromatine est finement pulvérulente.

— Enfin, une *troisième variété* de cellules correspond aux cellules mucipares de l'estomac humain. Elles sont grossièrement triangulaires. Leur protoplasme est clair, d'aspect spumeux, bourré de vacuoles et franchement muci-carminophile. Leur noyau est basal et allongé parallèlement à la base de la cellule. Il est très chromophile, dense et le réseau chromatinien n'y est pas reconnaissable. Ces cellules sont tantôt nettement délémorphes, tantôt absolument adélémorphes et dans ce cas, seul, leur noyau permet de les dénombrer.

Ces trois variétés de cellules se groupent en une assise qui repose sur une très mince vitrée conjonctive bien mise en évidence par la coloration trichrome. Ainsi se trouvent constitués les tubes glandulaires. La morphologie de ces tubes, déterminée par la proportion et le nombre de ces différentes cellules, permet de distinguer histologiquement trois régions à l'estomac : la grosse tubérosité, la région médio-gastrique, l'antre prépylorique.

Dans la région de la grosse tubérosité, les tubes glandulaires sont des tubes droits dont la hauteur va en décroissant sensiblement de la petite courbure et des parties adjacentes des faces à la grande courbure.

A l'invagination épithéliale de surface, fait suite une courte portion du tube, limitée par des cellules principales, auxquelles se mêlent progressivement des cellules bordantes. La lumière du tube est encore assez bien définie, et les cellules bordantes, étant donné leur dimension, y font hernie. Mais très rapidement, la proportion des cellules bordantes augmente à tel point que celles-ci constituent à elles seules la limite de la lumière glandulaire qui, dès lors, devient pratiquement virtuelle.

Enfin, le fond du tube est constitué uniquement par des cellules bordantes. Dans la région de la grosse tubérosité, la proportion de ces dernières par rapport aux cellules principales varie suivant le point de la circonférence gastrique étudié. Cette proportion est maximum sur la petite courbure où les cellules bordantes apparaissent presque à l'entrée des tubes. Elle décroît régulièrement le long des faces, en allant vers la grande courbure où les cellules bordantes n'apparaissent plus qu'à l'union du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs des tubes.

Il faut signaler, en outre, l'existence de part et d'autre de l'abouchement œsophagien, d'un petit groupe de tubes glandulaires dont le fond est constitué par des cellules du type muqueux. Les cellules qui leur font suite se dédifférencient progressivement en s'approchant de la surface et deviennent cubiques. L'ouverture des tubes dans la cavité gastrique est recouverte par une substance franchement mucicarminophile.

Dans la région médio-gastrique, les tubes glandulaires sont, là encore, des tubes droits et leur lumière, est limitée par les mêmes cellules principales et bordantes. Mais, là aussi, et de même façon beaucoup plus nette que dans la région de la grosse tubérosité, la proportion de ces cellules varie avec le point considéré.

C'est encore sur la petite courbure et sur les parties adjacentes des faces que la proportion des cellules bor-

dantes est la plus importante. Dans la partie toute initiale seulement de leur tiers supérieur, les tubes sont limités par des cellules principales, alors que dans leur deux tiers inférieurs, il n'y a plus que des cellules bordantes. Par contre, sur la grande courbure et sur le tiers adjacent des faces, la moitié supérieure des tubes est constituée par un mélange de cellules principales et bordantes et dans leur moitié inférieure on trouve encore parmi les cellules bordantes quelques rares cellules principales.

Dans la région de l'antre pré-pylorique, les tubes présentent une morphologie totalement différente. Outre les variations de hauteur qui déterminent l'aspect festonné de la muqueuse, le groupement cellulaire, le long des tubes, distingue aisément cette région des deux précédentes. Un fait nouveau apparaît : le fond du tube est pelotonné de telle sorte que la section des tubes se fait perpendiculairement à leur axe. De plus, quel que soit le point envisagé de la muqueuse dans cette région, on ne met en évidence aucune cellule bordante et il est peu probable qu'il y existe des cellules principales.

La partie profonde du tube est constituée par des cellules franchement muci-carminophiles auxquelles font suite des cellules assez peu différenciées à protoplasme basophile et à noyau très chromophile. A ces cellules en succèdent d'autres qui présentent tous les aspects intermédiaires entre les précédentes et les cellules cylindriques de l'épithélium de surface.

De cette étude succincte de la muqueuse gastrique, il convient de mettre en relief les notions suivantes :

1°) L'épaisseur de la muqueuse ainsi que la proportion des cellules bordantes décroissent progressivement depuis la petite courbure jusqu'à la grande.

2°) Les cellules bordantes et les cellules principales disparaissent complètement dans la région de l'antre

pour faire place à des cellules dont la morphologie cellulaire semble n'indiquer qu'une fonction secrétoire purement muqueuse.

3°) C'est donc sur la petite courbure et assez bas le long des faces de la région médio-gastrique et de la grosse tubérosité que se trouve la région la plus riche en cellules bordantes.

Immédiatement sous la muqueuse se trouve une musculaire muqueuse faite de deux couches de fibres musculaires lisses : une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale. Sous la musculaire muqueuse existe une sous-muqueuse conjonctivo-vasculaire qui la sépare des deux couches musculaires sous-jacentes : l'une interne circulaire, la plus épaisse et l'autre externe longitudinale. L'ensemble de ces deux assises musculaires varie d'épaisseur de la petite à la grande courbure où la minceur de l'ensemble des couches est le fait de la diminution d'épaisseur de la couche longitudinale externe. La musculature gastrique est compliquée au niveau de la région médio-gastrique par l'adjonction de fibres musculaires lisses obliques entre la musculaire muqueuse et la couche circulaire. Dans cette même région, la petite courbure présente une paroi musculaire renforcée par des trousseaux de fibres musculaires lisses obliques, intimement entrecroisés avec les couches musculaires principales. Au-delà des couches musculaires se superposent la sous-muqueuse et la séreuse que nous ne faisons que citer.

Les vaisseaux de la paroi gastrique se répartissent en plusieurs réseaux :

— un réseau sous-séreux constitué par des vaisseaux de moyen calibre;

— un réseau situé entre les deux couches musculaires de la paroi;

— un réseau situé entre la couche circulaire et la

musculaire muqueuse donnant naissance aux vaisseaux qui s'élèvent dans l'axe des crêtes au sein du tissu conjonctif axial;

— enfin, un réseau situé profondément dans la muqueuse contre la musculaire muqueuse. Dans la muqueuse on note la présence de capillaires infiniment grêles situés entre les vitrées qui limitent deux tubes adjacents; ces capillaires de la muqueuse s'élèvent jusqu'au contact des cellules superficielles.

On trouve d'assez nombreux filets et terminaisons nerveuses entre les deux couches musculaires circulaire et longitudinale de la paroi gastrique. Des formations analogues existent dans la sous-muqueuse. Au contact de la musculaire muqueuse, il en existe d'assez difficiles à mettre en évidence dans les axes conjonctivo-vasculaires des replis.

CHAPITRE IV

PRODUCTION D'ULCERES GASTRIQUES PAR INJECTION D'HISTAMINE APRES ADMINISTRATION D'ANTIHISTAMIQUES DE SYNTHESE

L'injection d'histamine permettant de provoquer des lésions expérimentales de la paroi gastrique, grâce à l'injection préalable d'une substance protectrice, nous avons d'abord voulu nous rendre compte si l'injection, isolée de l'un de ces deux produits est susceptible de déterminer à elle seule une lésion.

Le sel d'histamine employé dans les expériences que nous rapportons a été le bichlorhydrate. La dose minima mortelle en est chez le cobaye de 0,6 mgr. par kilog. L'injection intraveineuse de cette dose détermine la mort de l'animal en quelques minutes au milieu de phénomènes de suffocation.

Le prélèvement de l'estomac va nous montrer l'existence de quelques modifications peu importantes de cet organe.

L'étude macroscopique ne révèle aucune lésion apparente, mais l'estomac est constamment diminué de volume, rétracté; les replis endo-gastriques sont plus étendus, plus tassés les uns contre les autres et ils apparaissent nettement dans les régions où ils font normalement défaut.

L'étude microscopique montre des modifications histologiques peu importantes. On ne trouve en particulier aucune lésion de la muqueuse. Par contre, on constate un épaississement relatif des couches musculaires et les crêtes prennent un aspect arborescent ramifié. Ces crêtes apparaissent comme l'étude macroscopique nous l'avait laissé prévoir, dans les régions où normalement, il n'en n'existe pas. Les vaisseaux sont légèrement congestifs. Cette congestion porte avant tout sur les vaisseaux sous-séreux et sur les capillaires de la muqueuse. La congestion vasculaire prédomine assez nettement au niveau de la région médio-gastrique et de l'antre. L'augmentation du nombre des crêtes et leur aspect arborescent n'est probablement qu'un phénomène de tassement dû à la contracture musculaire de la paroi.

Les antihistaminiques utilisés sont des substances étudiées par HALPERN aux laboratoires des usines Rhône-Poulenc, ce sont :

— le 3.015 R. P. ou N. diméthylaminoéthylthiodiphénylamine qui a permis de protéger le cobaye contre des doses d'histamine pouvant atteindre 500 doses léthales;

— le 3.277 R. P. ou diméthylamino-2-propyl-1-thiodiphénylamine qui permet de monter jusqu'à 1.500 doses léthales.

Leur injection isolée n'a jamais provoqué la moindre modification au niveau de la paroi gastrique.

Ils vont permettre au cobaye de tolérer des doses extrêmement élevées d'histamine. Mais de plus, alors qu'ils neutralisent les effets pharmacodynamiques de l'histamine sur les muscles lisses et les vaisseaux, ils laissent persister son action excito-secrétoire, en particulier son action sur la sécrétion gastrique.

La substance protectrice était injectée par voie sous-cutanée à la dose de 10 à 20 mg. par kilog., vingt minutes avant l'injection intraveineuse de bichlorhydrate d'histamine.

Les doses d'histamine injectées varient de 10 à 500 doses mortelles. L'animal était ensuite sacrifié au gaz d'éclairage au bout d'un délai qui variait de trente minutes à vingt-quatre heures. Avec les doses élevées, on a pu observer parfois les symptômes d'une péritonite par perforation, suivie de mort de l'animal.

L'étude des lésions obtenues, en variant ainsi les conditions expérimentales, montre que leur intensité dépend de deux facteurs : d'une part, de la dose d'histamine injectée, d'autre part du délai écoulé entre cette injection et le sacrifice de l'animal.

L'injection des doses faibles comprises entre 10 et 100 doses mortelles ne détermine aucune lésion macroscopique de la muqueuse, mais seulement un état de contracture plus ou moins marqué, se traduisant par une diminution du calibre de l'estomac et un aspect plissé de l'ensemble de la paroi. Cet état de contracture, absolument constant, n'est pas strictement proportionnel à la dose injectée.

Les injections des doses moyennes comprises entre 100 et 250 doses mortelles déterminent au contraire des lésions macroscopiquement apparentes de la muqueuse. Ces lésions apparaissent à 100 doses mortelles et le facteur temps joue peu entre quatre et vingt-quatre heures. Elles consistent en petites taches brunâtres, punctiformes, parsemant la muqueuse de la petite courbure et de l'antre pré-pylorique. Elles s'enlèvent facilement au grattage et ne laissent pas percevoir de lésions sous-jacentes de la muqueuse. Deux fois, ces lésions se sont accompagnées de présence de sang dans la cavité gastrique. La contracture de la paroi est intense.

Les injections de doses fortes comprises entre 250 et 500 doses mortelles déterminent des lésions considérables. L'estomac n'est plus contracté, mais au contraire dilaté. Sa capacité varie de 10 à 20 cc. Sa paroi est très amincie. Les lésions endo-gastriques sur lesquelles nous

reviendrons tout à l'heure, apparaissent par transparence à l'observation des faces. A l'ouverture, la présence de sang est constante et l'on peut voir toute une gamme de lésions depuis le piqueté hémorragique accompagné ou non d'érosions sous-jacentes, jusqu'à la perforation complète, en passant par le stade d'ulcère vrai, unique ou multiple.

L'ulcère vrai est caractérisé par une perte de substance de la muqueuse qui met à nu de façon fort apparente les couches sous-jacentes. Les bords de cet ulcère sont en général abrupts et sa surface varie des dimensions d'une tête d'épingle à celle d'une lentille.

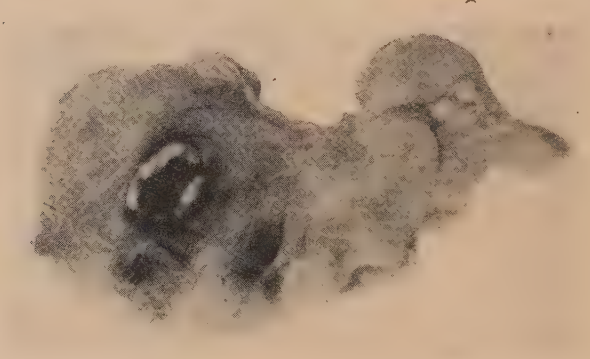

Fig. 4

Aspect macroscopique d'un ulcère perforé et d'ulcères au stade préperforatif

La perforation revêt des aspects assez variables, depuis la perforation punctiforme jusqu'à la perforation atteignant les dimensions d'un pois et dont les bords sont éversés dans la cavité péritonéale (fig. 4). Ces lésions d'ulcères perforés ou non, se trouvent soit en territoire sain, soit en territoire plus ou moins imprégné de suffusions hémorragiques. Elles siègent de façon presque élective sur les faces, un peu plus souvent sur la face postérieure que sur la face antérieure. On les

observe avec une fréquence égale à la partie moyenne et à la partie inférieure, mais, par contre, avec une fréquence plus grande près de la grosse tubérosité. Il va sans dire que ces localisations électives sont surtout remarquables lorsque les lésions sont peu nombreuses. Au contraire, lorsque les lésions sont multiples elles se répartissent sur toutes les régions gastriques, et il nous a été donné de constater des ulcères dont la perforation transformait l'estomac en véritable écumoire. Quelquefois même, la coalescence des lésions était telle que l'estomac était complètement délâbré.

Nous allons maintenant aborder la description histologique des lésions que nous venons de signaler et nous étudierons successivement :

— Les lésions érosives, c'est-à-dire les pertes de substance limitées à la muqueuse.

— Les lésions ulcéreuses où la perte de substance dépasse la musculaire muqueuse.

— Les processus de réparation.

— La perforation.

1°) *Les lésions érosives* (fig. 5) :

L'étude d'une lésion érosive nous permet de constater une desquamation importante des cellules de l'épithélium de surface dont les débris tombent en paquets massifs dans la lumière gastrique. L'importance de ces débris évite toute confusion avec la desquamation physiologique normale que présente, comme nous l'avons vu, la muqueuse de l'estomac sain. Ces débris constituent des amas de vestiges cellulaires dont seuls, les noyaux demeurent parfaitement reconnaissables. Tous les protoplasmes sont fondus en un magma de substances apparemment fibrinoïdes. La plupart des noyaux conservent une morphologie voisine de la normale et,

tous, quel que soit l'état de leur appareil chromatinien, conservent des contours pratiquement définis.

Dans sa partie initiale, la lumière du tube est encombrée de débris cellulaires : là encore, les protoplasmes nécrosés constituent un magma au sein duquel, seuls les noyaux ont conservé une morphologie sensiblement

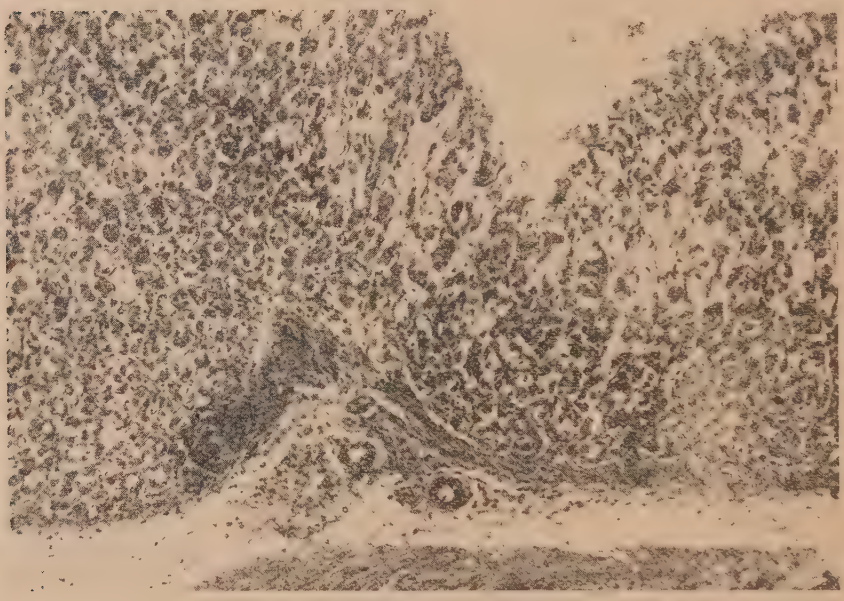

Fig. 5

Aspect histologique d'une érosion

normale, mises à part quelques altérations de leur réseau chromatinien.

Plus profondément, des vestiges protoplasmiques adhèrent encore à la vitrée sur laquelle sont fixées les cellules. C'est là que l'on peut noter les premières altérations protoplasmiques. Ces altérations consistent en perte des contours cellulaires et modification dans la densité protoplasmique.

Cette altération atteint particulièrement les cellules bordantes dont les grains s'agglutinent en des points différents, très souvent autour du noyau, cette densification parcellaire exagérant ainsi considérablement l'hétérogénéité normale du protoplasme de ces cellules. Enfin, à un terme ultime, on constate l'éclatement de la cellule avec expulsion des grains protoplasmiques. Mais, là encore, la noyau conserve ses caractères normaux.

Les cellules principales présentent des altérations sensiblement du même ordre. Il semble toutefois qu'elles prennent avant leur nécrose des aspects de dédifférenciation que ne prennent pas les cellules bordantes. Ces aspects consistent en basophilie plus marquée du protoplasme et en condensation de la chromatine nucléaire. Quelles que soient les cellules considérées, on doit souligner dans tous les cas, le fait que le noyau est l'élément cellulaire qui résiste le dernier, même après la disparition totale de tout protoplasme. Cette nécrose cellulaire protoplasmique intéresse toutes les cellules du tube. Toutefois, les cellules bordantes étant les plus nombreuses à la partie profonde du tube, ce sont elles qui demeurent également les plus nombreuses au point ulcéré.

L'observation critique de cette lésion tend à prouver que le processus lésionnel progresse de la partie initiale du tube à sa partie profonde. La vitrée résiste bien à la nécrose, de telle sorte qu'au niveau de l'érosion et sur toute la hauteur de celle-ci, elle limite pratiquement, à elle seule la lumière du tube. Cette persistance des vitrées, sur lesquelles quelques vestiges cellulaires à noyau intact restent adhérents, donne à l'ensemble de la muqueuse un aspect tout à fait particulier que Jean Martin désigne sous le nom de dissection en colonnettes.

La hauteur de cette érosion est variable. Lorsqu'elle arrive à la limite de la muqueuse, on constate un aspect

un peu particulier de régression des cellules profondes qui se rangent sur une assise de cellules cubiques indifférenciées, autour d'une lumière nettement arrondie. Dans la sous-muqueuse on constate alors une ébauche de réaction scléreuse bien mise en évidence, sur les préparations colorées au trichrome. Dans la région de la grosse tubérosité, ces lésions prédominent manifestement sur les faces et à proximité de la petite courbure. Dans la région médio-gastrique et l'antre pré-pylorique, elles sont disséminées sur tout la muqueuse sans qu'il y ait de siège électif.

Les modifications vasculaires sont caractérisées par une congestion importante des vaisseaux et des capillaires de la muqueuse. L'importance de cette congestion est inversement proportionnlle au délai écoulé entre l'injection d'histamine et le sacrifice de l'animal. Jean MARTIN signale un fait un peu paradoxal de mécanisme probablement assez complexe et auquel il ne peut actuellement attribuer une pathogénie : il s'agit d'une vasodilatation de vaisseaux et de capillaires qui sont vides de sang.

En résumé, la lésion érosive se caractérise :

a) par une atteinte de l'épithélium de surface;

b) par une lyse de cellules glandulaires débutant à la partie superficielle du tube, lyse intéressant au premier chef le protoplasme cellulaire et respectant longtemps les noyaux et le tissu conjonctif qui constituent la vitrée;

c) par son maximum de fréquence dans les régions où les cellules bordantes sont les plus nombreuses;

d) par la concomitance d'une congestion vasculaire importante intéressant non seulement tous les vaisseaux de la paroi, mais particulièrement les capillaires de la muqueuse;

c) par la détermination, lorsqu'elle s'étend en profondeur, d'une dédifférenciation, suivie d'un aspect de régression des cellules profondes et d'une ébauche de réaction scléreuse dans la sous-muqueuse.

2°) *Lésions ulcéreuses :*

Fig. 6

Aspect histologique d'un ulcère creusé en puits à travers la muqueuse

L'étude d'ensemble de ces lésions nous permet de considérer deux types morphologiques qui ne se distinguent en réalité que par l'étendue du territoire ulcéreux.

Certains ulcères sont creusés en puits à travers la muqueuse (fig. 6). Leur fond atteint et dépasse le niveau de la musculaire muqueuse. Les bords de l'ulcération sont constitués par la muqueuse adjacente demeurée saine qui retombe en auvent sur le fond de l'ulcère. Il s'ensuit un décollement apparent qui prolonge l'ulcère au-dessous de la muqueuse saine de chaque côté du cratère vertical. Dans la paroi, des modifications profondes s'ensuivent, qui consistent en une sclérose importante. Cette sclérose atteint la moitié environ de l'épaisseur de la paroi. Il y a là, deux phénomènes qui contribuent à épaissir notablement cette paroi : infiltration œdémateuse immédiatement sous-jacente à l'ulcère et sclérose réactionnelle, profonde, active, qui détermine en quelque sorte, un étouffement de la première couche musculaire. Au sein de cette sclérose réactionnelle infiltrante, on constate des vestiges de trousseaux de fibres musculaires dissociés en voie de lyse progressive. Plus profondément, la deuxième couche musculaire longitudinale est indemne. Tant dans la paroi que dans la muqueuse, on constate une congestion intense des capillaires dont la lumière dilatée est gorgée d'hématies. Les modifications réactionnelles ne restent pas exactement limitées à la zone sous-jacente à la lésion : elles débordent largement de chaque côté sous la muqueuse saine. La musculaire muqueuse, en particulier, est interrompue largement avant le siège de la lésion et le processus de sclérose qui la mutile, s'étend dans les couches profondes de la muqueuse voisine de l'ulcère.

Un autre aspect de l'ulcère est réalisé par une perte de substance intéressant la paroi sur une surface beaucoup plus étendue. Les bords de cette ulcération sont, là encore, constitués par la muqueuse qui retombe en auvent au-dessus du fond de l'ulcération dont l'ensemble représente ainsi l'aspect d'une vaste cuvette (fig. 7).

Le fond de l'ulcération s'étend plus ou moins profondément à l'intérieur de la paroi suivant les cas considérés. Toute l'épaisseur de la paroi peut-être intéressée par le processus lésionnel et par le processus réactionnel fait d'infiltrations œdémateuses et d'ébauches de sclérose, ces deux processus étant associés en proportion variable suivant l'intensité du facteur destructif. D'une façon générale, on note en surface, la présence d'une subs-

Fig. 7

Aspect histologique d'un ulcère en large cuvette

tance fibrino-cruorique où des hématies et des cellules inflammatoires mélangées sont agglutinées par des réseaux de fibrine. Au-dessous, il existe une zone d'œdème dans laquelle s'ébauche à peine une réaction de sclérose. Plus profondément, cette réaction de sclérose s'étend et mutile toutes les couches musculaires qu'elle étouffe, de telle sorte que l'on ne reconnaît plus dans la paroi que la sous-séreuse légèrement épaissie par de l'œdème et de la sclérose, et recouverte par la séreuse. Là encore, la réaction scléreuse de la paroi dépasse largement les limites de l'ulcération. S'étalant dans la paroi sous les couches de la muqueuse demeurée saine, elle y détermine des plages de sclérose interstitielle diffuse. Un fait est à noter dans ce cas, c'est l'apparition dans

cette sclérose interstitielle diffuse de la muqueuse, de glandes présentant une morphologie de glandes à sécrétion muqueuse prenant légèrement la coloration au muci-carmin. Les vaisseaux de la paroi sont gorgés d'hématies et leur lumière est considérablement dilatée. Cette congestion vasculaire s'accompagne assez souvent dans les régions œdématiées de nappes hémorragiques assez nombreuses et assez étendues.

Il est d'autres ulcères présentant une surface de la même importance mais à l'étude desquels, la mutilation pariétale apparaît un peu différente, le processus de sclérose l'emportant sur celui de nécrose. Toute la paroi est transformée en une coque à l'intérieure de laquelle on ne reconnaît plus aucune couche musculaire ou conjonctive.

Enfin, à un moindre degré, outre l'ulcération étendue de la muqueuse, on note ùniquement la disparition de la musculaire muqueuse et une infiltration œdémateuse lâche du chorion sous-muqueux. Les deux couches musculaires de la paroi et les plans sous-jacents ne présentent aucune altération réactionnelle.

Ce sont là, en effet, des modalités vraisemblablement évolutives et les différents aspects morphologiques présentés par des ulcérations de large surface sont le fait de l'importance proportionnelle lésion-réaction, au cours de l'évolution plus ou moins avancée du processus ulcéreux.

3°) *Processus de réparation* (fig. 8) :

Ces processus ont pu être étudiés chez un cobaye qui, ayant survécu à l'injection de 250 doses mortelles d'histamine, ne fut sacrifié que huit jours plus tard.

La paroi gastrique présente une sclérose massive. Toutefois, cette sclérose se distingue de la sclérose parié-

tale de l'ulcère évolutif par la présence d'une très grande quantité de noyaux et par l'absence d'œdèmes et de phénomènes congestifs. On peut distinguer, en outre, un début de différenciation de certains éléments cellulaires conjonctifs en fibres musculaires lisses. Cette métaplasie se dispose en plusieurs couches distinctes qui tendent à entrer en continuité avec les différentes couches musculaires des régions voisines qui n'ont pas été atteintes par le processus ulcéreux. Au-dessus de cette paroi, on constate une prolifération du chorion muqueux qui tend à combler la perte de substance dont la muqueuse saine constitue les limites. Cette prolifération est le fait d'un tissu conjonctif jeune, lâche, criblé de néo-vaisseaux et recouvert d'un épithélium simple dont

Fig. 8

Aspect histologique de la réparation d'un ulcère

les cellules ne présentent aucun aspect de différenciation. Cet épithélium de surface s'invagine à l'intérieur du chorion, où il réalise des aspects tubulaires. Comme l'épithélium de surface, la plupart de ces tubes ont une lumière bordée par des cellules indifférenciées. Toutefois, on peut constater, lorsque ces bourgeons muqueux sont assez développés que quelques cellules bordant la lumière des tubes invaginés, prennent le muci-carmin.

Assez souvent, dans ce cas, leur protoplasme contient quelques éléments qui en modifient l'homogénéité.

Enfin, dans quelques cas, sans qu'il y ait de prolifération conjonctive sous-muqueuse, on constate un glissement pur et simple de l'épithélium cylindrique de la muqueuse saine sur la paroi gastrique en état de métaplasie systématisée conjonctivo-musculaire.

Là encore, il est fort probable, que tous ces aspects différents de réparation ne sont en réalité que des étapes évolutives successives.

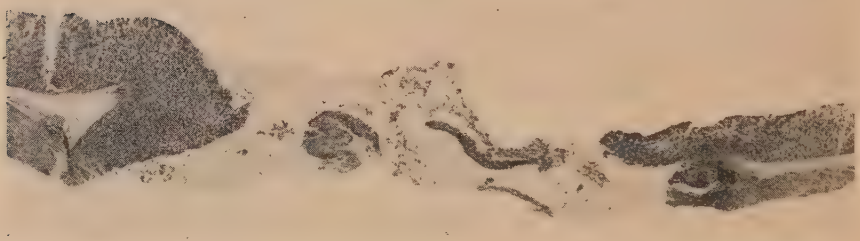

Fig. 9
Aspect histologique d'un ulcère perforé

4°) *Etude de la perforation* (fig. 9) :

L'étude d'une perforation montre une perte de substance intéressant toute la paroi gastrique. Les bords de la perforation sont constitués par les différentes couches de la paroi qui, jusqu'aux bords de la lésion, demeurent parfaitement reconnaissables, comme s'ils avaient été tranchés à vif, sans subir aucun remaniement réactionnel.

En surface, la muqueuse retombe et recouvre les bords de la partie superficielle de la perforation. Au-dessous, les bords des différentes couches de la paroi qui constituent les limites de la perforation, subissent une

nécrose. Cette nécrose demeure strictement limitée au bord. A distance, dans la paroi gastrique, il n'existe pratiquement aucune réaction de sclérose. La seule modification que l'on peut observer, est une congestion œdémateuse qui siège de préférence au niveau de la sous-muqueuse. Ainsi, la notion dominante de cette lésion est la conservation architecturale de toutes les couches de la paroi, sans réaction de sclérose au contact de la lésion. Tout se passe, comme si un processus ultra-rapide, avait déterminé une perforation sans permettre au tissu de réagir.

CHAPITRE V

LA PATHOGENIE DE L'ULCERE HISTAMINIQUE ET SES RAPPORTS AVEC L'ULCERE DE L'HOMME

I. — PATHOGÉNIE DE L'ULCÈRE HISTAMINIQUE.

Pour expliquer la formation des ulcères obtenus au moyen de l'histamine, on a le choix entre deux théories :

a) *Une théorie vasculaire.* — On sait que l'histamine contracte les fibres lisses de la paroi gastrique. Cette contracture écraserait la lumière des vaisseaux et il en résulterait une stase sanguine dans la muqueuse, aggravée par l'action vaso-dilatatrice de l'histamine sur les capillaires.

C'est à la théorie vasculaire que se rallient EPPINGER et LEUCHTENBERGER. Ces auteurs, qui ont trouvé histologiquement de nombreux infarctus, font jouer le rôle principal à des modifications de la paroi des capillaires. Ceux-ci laisseraient, sous l'influence de l'histamine, passer de grosses molécules telles qué les protéides du plasma. Il se produirait ainsi un épanchement riche en albumine qui gênerait les échanges d'oxygène et de gaz carbonique et constituerait le principal facteur de la nécrose.

De même, HEINLEIN et KASTRUP qui, nous l'avons vu, ont obtenu une gastrite mais pas d'ulcère, attribuent une origine vasculaire aux lésions obtenues, et pensent que l'augmentation de la sécrétion gastrique joue seulement un rôle secondaire. Ils basent leur opinion sur le fait qu'ils ont trouvé dans le duodénum des lésions analogues quoique plus légères.

MERCKEL pense que l'acide chlorhydrique secrété grâce à l'histamine, pénétrerait dans les capillaires et y provoquerait des thromboses. Ceci, joint à l'action favorisante de la stase, déterminerait des infarctus de la muqueuse. On peut lui objecter, que la perméabilité des capillaires à l'acide chlorhydrique est encore à démontrer et que l'extériorisation de l'estomac qu'il pratique est capable à elle seule d'entraîner des modifications circulatoires. D'ailleurs, il a lui-même observé l'apparition d'ulcères sur des estomacs extériorisés, sans aucune injection préalable d'histamine.

b) *Une théorie chimique.* — On sait qu'une injection d'histamine détermine une hypersécrétion gastrique. Le suc gastrique obtenu est non seulement augmenté en quantité, mais encore sa teneur en acide chlorhydrique et son pouvoir peptique sont plus élevés que normalement.

Les ulcères seraient ainsi dus à une auto-digestion de la muqueuse.

C'est ce que pensent BÜCHNER, SIEBERT et MOLLOY. Ils basent leur opinion sur le fait que la faiblesse des doses qu'ils injectaient par voie sous-cutanée n'entraînait pas de contracture des fibres lisses, ce qu'ils ont d'ailleurs vérifié de visu au moyen d'une laparatomie et aussi sur le fait que le jeûne favorisait considérablement, comme nous l'avons vu, l'apparition des ulcères. En effet, le suc gastrique attaquerait mieux un estomac vide et l'acidose résultant du jeûne diminuerait l'aptitude des tissus à neutraliser l'acidité gastrique. Il

faut préciser que le rat est un animal très peu sensible à l'action vaso-motrice de l'histamine. Il est donc logique d'attribuer les ulcères obtenus à l'hypersécrétion gastrique plutôt qu'à des modifications vasculaires.

OVERGAARD attribue également les ulcères qu'il a obtenus à l'hypersécrétion gastrique. En effet, il n'a observé de lésions que lorsque l'action de l'histamine était secondée par celle du jeûne, alors que les animaux témoins, qui recevaient de la nourriture en même temps que l'histamine, restaient indemnes. Mais contrairement à BÜCHNER, OVERGAARD pense que le phénomène nécrotique n'est que secondaire à un processus inflammatoire déclenché par une modification du pH de la muqueuse et de la sous-muqueuse.

A ces arguments, il faut ajouter qu'il est difficile d'attribuer à des modifications vasculaires les ulcères obtenus dans les expériences où l'histamine est administrée d'une façon continue, c'est le cas des expériences de VARCO, WALPOLE, CODE et WANGENSTEEN. Ces auteurs attribuent également l'ulcère histaminique à l'hyperacidité gastrique. Leur procédé de libération progressive de l'histamine élimine en effet le rôle de la musculature lisse. Ils ont vérifié au moyen d'un petit estomac de PAVLOW que cette libération progressive entraînait une sécrétion gastrique continue. De plus, ils ont constaté que chez l'animal gastrectomisé l'histamine ne provoquait plus d'ulcères duodénaux.

C'est également en faveur de la théorie chimique que militent les expériences de HALPERN et JEAN MARTIN, en apportant aux arguments déjà cités deux arguments nouveaux :

— D'abord l'étude histologique des lésions obtenues a montré que les vaisseaux de la muqueuse ne présentent pas de thrombose et que cette muqueuse n'est le siège d'aucun infarctus.

Ensuite, nous avons dit plus haut que les antihistaminiques de synthèse supprimaient toutes les actions de l'histamine, sauf une seule : son action hypersecrétoire.

BURCHELL et VARCO ont établi que si le 929 F (thymoxyéthyldiéthylamine), ni le 1.571 F (N. diéthylaminoéthyl-N-éthylaniline) ne s'opposent à l'hypersécrétion gastrique provoquée par l'histamine.

GORDONOFF, de Berne, citant des expériences inédites de HALPERN, a montré en 1943 que l'antergan ne modifie pas chez le chien la sécrétion gastrique, produite par l'histamine ni au point de vue qualitatif, ni au point de vue quantitatif.

Puis E. BOVET et Mlle France WALTHERT ont confirmé le même phénomène pour le 2.786 R. P. (N-diméthylaminoéthyl-N- p. méthoxylbenzyl α aminopyridine) et HALPERN pour les autres antihistaminiques R. P.; Néo antergan ainsi que 3.015 R. P. et 3.277 R. P. qui ont été utilisés dans les expériences rapportées ici.

Au cours de ces expériences, on a observé chez les cobayes au moyen d'un examen radiologique, une abondante hypersécrétion gastrique. L'acide chlorhydrique n'a pas été dosé dans ce liquide. Ces dosages feront l'objet de travaux ultérieurs du laboratoire d'HALPERN.

Le fait qu'on obtienne des ulcères gastriques après avoir bloqué toute possibilité d'une action vasculaire, fait penser que les lésions vasculaires précédemment décrites par divers auteurs ne constituent qu'un épiphénomène de l'action histaminique, mais ne jouent pas un rôle de cause à effet. La réalité de ces lésions n'est pas en cause, mais seulement leur interprétation.

En somme, si une action favorisante hyperémique n'est pas exclue, on doit en conclusion, faire jouer le rôle essentiel à l'hypersécrétion gastrique.

II. — Rapports avec l'ulcère de l'homme.

Les rapports de l'ulcère gastro-duodénal de l'homme avec l'histamine sont bien connus, mais d'une interprétation encore mystérieuse.

Il nous faut citer ici les travaux de Parrot, Debray et G. Richet. Ces auteurs ont dosé le taux de l'histamine sanguine, chez des sujets sains et chez des ulcéreux par la méthode biologique de Code.

Chez les sujets normaux, ils ont trouvé en moyenne 40 à 50 γ d'histamine par litre de sang total. Chez les ulcéreux en poussée, ce taux s'élève considérablement et atteint une moyenne de 650 γ. On a même constaté le chiffre de 1.500 γ.

L'histamine commence à s'élever quelques jours avant la poussée. atteint son maximum dès les premiers jours de celle-ci, diminue un peu avant la fin des manifestations cliniques et redevient normale entre les poussées.

Parrot, Debray et G. Richet attribuent l'ulcère gastro-duodénal à un trouble du métabolisme de l'histamine et les poussées seraient provoquées par des décharges d'histamine dans le sang. Quant à l'origine de cette hyperhistaminémie, elle est encore inconnue, mais il faut certainement la chercher en dehors de la lésion ulcéreuse, car chez les ulcéreux opérés et même gastrectomisés aux deux tiers, il existe encore des poussées d'histaminémie.

On peut rapprocher de ces travaux ceux d'Israel, Jacob et Schwartz, qui, en 1935, furent amenés à traiter des ulcéreux par des doses très faibles d'histamine (1/100 à 1/1.000 mgr.) et obtinrent des résultats intéressants. On constata alors rapidement que des doses élevées d'histamine (1/10 mgr.) non seulement ne donnaient aucun résultat, mais étaient même néfastes.

LAMBLING écrivait à ce sujet : « Le mode d'action de l'histamine peut être l'objet d'hypothèses multiples; la plus simple et la plus logique en apparence, invoquera l'effet désensibilisant, vaccinant des doses infinitésimales à l'égard des propriétés pharmacodynamiques de la dose pondérale ».

Si l'origine de l'hyperhistaminémie des ulcères gastro-duodénaux est encore inconnue, il en est également de même de son mode d'action sur la muqueuse gastrique.

On sait que pour l'ulcère gastro-duodénal de l'homme, il existe, comme pour les ulcères histaminiques expérimentaux, deux groupes de théories : des théories vasculaires et des théories chimiques.

Les théories vasculaires attribuent l'ulcère à une diminution de la vitalité de la muqueuse par perturbations circulatoires.

VIRCHOW, RICKHERT et HART invoquent des thromboses, des embolies, BERGMANN et RÖSSLE, des spasmes artériels provenant d'une perturbation dans le système porte ou d'un dérèglement vaso-moteur par épine irritative.

Dans ce sens, on peut invoquer les expériences de création d'ulcères expérimentaux par ischémie de la muqueuse et par lésions nerveuses.

Les théories chimiques attribuent l'ulcère à une action corrosive du suc gastrique. On sait que la plupart des ulcères humains s'accompagnent d'hyperchlorhydrie qui pour les uns, serait primitive et pour les autres secondaire à l'ulcère. Mais un suc gastrique même normal pourrait attaquer la muqueuse s'il existait une variation de la corrélation normale entre le suc et la muqueuse. Et l'augmentation de la valeur quantitative et qualitative du suc gastrique ne serait qu'un cas particulier de cette variation.

Dans ce sens, on peut invoquer non seulement les expériences de FRIEDENWALD, FELDMANN et MORRISSON, ainsi que celles de SILBERMANN, mais encore, c'est à l'action de l'acidité gastrique sur une muqueuse non protégée que la plupart des auteurs attribuent aujourd'hui les ulcères par dérivation et c'est à une augmentation de la valeur du suc gastrique qu'ils attribuent les ulcères cinchophéniques.

Les expériences que nous avons rapportées seraient en faveur des théories chimiques. On peut en rapprocher en pathologie humaine, le fait que PARROT, DEBRAY et G. RICHET qui avaient d'abord pensé traiter l'ulcère gastro-duodénal par les antihistaminiques de synthèse, ont écrit depuis que les résultats obtenus furent «inconstants et incomplets ».

En effet, si ces antihistaminiques avaient une vertu curative sur l'ulcère, il serait, d'après ce que nous avons vu, nécessaire d'en attribuer le mécanisme au blocage de l'action vasculaire de l'histamine.

En somme, les analogies que l'on peut trouver entre les ulcères obtenus par l'histamine et l'ulcère spontané de l'homme sont d'abord, comme nous l'avons longuement signalé, une identité anatomo-pathologique complète et ensuite, le fait que l'histamine n'est pas pour l'organisme une substance artificielle. On doit éviter toute conclusion prématurée et on ne saurait faire preuve de trop de prudence pour appliquer à la clinique des résultats expérimentaux. Tout ce que l'on peut conclure, c'est que les expériences de création des ulcères histaminiques semblent s'ajouter aux arguments expérimentaux sur lesquels reposent les théories chimiques.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons passé en revue les moyens capables de provoquer chez l'animal des ulcères gastriques expérimentaux : ulcères par dérivation des sécrétions digestives; ulcères cinchophéniques; ulcères par pertes de substance, par instillations de substances nécrosantes, par anaphylaxie locale, par agression vasculaire, nerveuse ou endocrinienne, par carence.

II. — Parmi les ulcères gastriques expérimentaux, il faut réserver une place importante aux ulcères obtenus par injections d'histamine, en raison du rôle important de cette substance dans l'organisme.

III. — De nombreux auteurs ont cherché à obtenir des ulcères gastriques histaminiques; mais ceux-ci n'apparaissent qu'au prix d'injections répétées pendant des semaines ou des mois et, en général, seulement dans un certain pourcentage plus ou moins élevé de cas.

IV. — Les antihistaminiques de synthèse dérivés de la thiodiphénylamine récemment étudiés (HALPERN) permettent d'administrer au cobaye des doses extrêmement élevées d'histamine. Dans les expériences rapportées ici on a utilisé la N. diméthylaminoéthylthiodiphénylamine (3.015 R. P.) et la diméthylamino-2-propyl-1-thiodiphénylamine (3.277 R. P.), qui permettent de protéger le cobaye contre des doses pouvant atteindre respectivement 500 et 1.500 doses mortelles.

V. — Dans ces conditions, on voit, dans les heures ou les jours qui suivent l'injection et suivant la dose injectée, apparaître des lésions sur la muqueuse gastrique. Pour des doses d'histamine comprises entre 100 et 250 doses mortelles, les lésions sont peu importantes. Au-delà de 250 doses et presque vers 500 doses mortelles, ces lésions se produisent avec une constance absolue. Elles consistent, non seulement en érosions, c'est-à-dire en ulcérations strictement limitées à la muqueuse, mais surtout en ulcère vrai dépassant la *muscularis mucosae* et aboutissant dans de nombreux cas, à la perforation.

VI. — En faisant varier la dose d'histamine injectée, ainsi que le délai écoulé entre le moment de l'injection et celui du sacrifice de l'animal, on peut déterminer les lésions que l'on veut : érosion, ulcère évolutif, ulcère calleux, phénomènes de réparation.

VII. — HALPERN a montré que les antihistaminiques qui neutralisent les effets pharmacodynamiques de l'histamine sur toutes les autres fonctions physiologiques n'inhibent nullement l'effet excito-secrétoire de cette substance et, en particulier, son action sur la sécrétion gastrique.

VIII. — Ce qui caractérise histologiquement les lésions obtenues, c'est la discrétion de l'atteinte vasculaire. On n'observe jamais ni infarctus, ni thrombose et les modifications vasculaires se limitent tout au plus à une simple vaso-dilatation (Jean MARTIN).

IX. — Ces deux faits apportent un appui en faveur des théories qui, dans la pathogénie de l'ulcère histaminique, attribuent la part prépondérante à l'action corrosive du suc gastrique sur la muqueuse.

X. — Les lésions expérimentales que nous venons longuement de décrire sont, tant macroscopiquement qu'histologiquement, absolument superposables à celles que l'on observe en pathologie humaine.

XI. — De ces travaux expérimentaux, on ne peut pas ne pas rapprocher certains rapports entre l'ulcère gastro-duodénal de l'homme et l'histamine : d'une part, l'action favorable de l'histamine, à dose infinitésimale sur l'ulcère et son action néfaste à dose pondérale; d'autre part, l'élévation considérable du taux d'histaminémie pendant les poussées ulcéreuses.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
PASTEUR VALLERY-RADOT

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

AMELINE et JONCHKEERE. — Les ulcères duodéno-jéjunaux expérimentaux par dérivation des sécrétions duodéno-pancréatiques. (In : *Journ. de Chir.*, t. XXXVI, déc. 1930, p. 887).

ARINAL. — Les ulcères expérimentaux produits par le cinchophène. (*Thèse*, Paris, 1941).

ARON. — Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés, dans son évolution. (*Thèse*, Strasbourg, 1933).

BEAGELL et IVY. — (*Arch. of Pathol.*, 1936, 22, p. 233).

BENZONI. — L'ulcère expérimental par l'histamine et la pathogénie de l'ulcère digestif. (In : *Arch. Ital. delle malattie dell'apparato digerente*, janv. 1936, p. 30).

BOLLMANN, STALKER et MANN. — Production expérimentale des ulcères gastriques. (In : *Staff. Meetings of the Mayo Clinic.*, 11 sept. 1935, p. 580).

BOLTON. — Ulcers of the Stomach. London, 1913.

BOVET, FRANCE et WALTHERT. — Structure chimique et activité pharmacodynamique des antihistaminiques de synthèse. (In : *Ann. Pharm.*, supplément n° 4, 1944).

BOVET, HORCLOIS et FOURNEL. — (*C. R. Soc. Biol.*, 1944, p. 185).

BOVET, HORCLOIS et WALTHERT. — (*C. R. Soc. Biol.*, 1944, p. 99).

BRAUN. — L'histamine à petites doses dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux. (*Thèse*, Nancy, 1938).

Büchner, Siebert et Molloy. — (*Beiträge zur pathologischen anatomie und zur allg. path.*, 1928, n° 81, p. 391).

Burchell et Varco. — (*Journ. Pharm. exp. Therap.*, 1942, n° 75, p. 1).

Bürkle de la Camp. — (*Deut. Ztschr. Chir.*, 1929, 220, 31).

Cachera. — Influence de l histamine sur les ulcères gastriques expérimentaux. (In : *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 2 avril 1943, p. 162).

Carnot, Simonnet, Tissier et Cachera. — Influence des injections répétées d'histamine sur l'évolution des ulcères gastriques expérimentaux. (In : *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 113, 1933, p. 113).

Chickering et Loew. — Sécrétion gastrique après traitement à la thymoxyéthyldiéthylamine, antagoniste de l'histamine. (In : *Am. Journ Physiol.*, 1er juin 1941).

Chiray, Justin-Besançon, Debray et Arinal. — Les ulcères gastriques expérimentaux produits par le cinchophène. (In : *Paris-Médical*, 20 octobre 1941, p. 213).

Churchill et Manshardt. — Production expérimentale d'ulcères gastro-duodénaux chez le chien au cours de l'intoxication par le cinchophène. (In : *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, 30 avril 1933, p. 825).

Churchill et Wagoner. — Intoxication par le cinchophène. (In : *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 28 mars 1931, p. 581).

Code et Varco. — (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1940, n° 44, p. 475).

Donati. — (*Arch. Klin. Chir.*, 1904, n° 73, p. 908).

Dragstedt. — (*J. Am. M. Ass.*, 1933, n° 101, p. 20).

Eppinger et Leuchtenberger. — Sur la pathogénie de la gastrite et de l'ulcère de l'estomac. (In : *Zeit. für die Gesamte exp. Med.*, 1932, n° 85, p. 598).

Fiessinger et Palmer. — Le déterminisme de l'ulcère du duodénum d'après les données de l'expérimentation. (In : *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 10 mai 1935, p. 814).

FLOOD et HOWES. — Etude expérimentale de l'effet de l'histamine sur la guérison de l'ulcère gastrique. (In : *Surg. Gynecol. and. Obst.*, 1934, n° 58, p. 136).

FRIEDENWALD, FELDMAN et MORRISSON. — L'effet des acides et autres substances sur la production de l'ulcère gastrique aigu. (In : *Journ. of Exp. Med.*, 1933, p. 203).

GAGE, ASCHNER et HOSOI. — Relation de l'acidité gastrique avec l'ulcère digestif. (In : *Arch. of Surgery*, n° 32, juin 1936, p. 203).

GOTTSCHLICH. — (*Beitr. path. anat.*, 1930, 84, p. 632).

HALPERN (B.-N.). — Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergiques. (*Arch. Intern Pharmac. et thérapie*, 68, 339, 1942).

— Les antihistaminiques de synthèse. (In : *Recherches médicales effectuées en France durant la guerre* 1939-1945. Paris, 1946, Flammarion édit.).

— Recherches sur une nouvelle série chimique de corps doués de propriétés antihistaminiques et antianaphylactiques dérivés de la thiodiphénylamine. (*Congrès int. de Chimie, Biol.*, Liège, oct. 1946, à paraître).

HALPERN et MARTIN (Jean). — Production expérimentale d'ulcères pyloro-gastriques chez le cobaye protégé par les antihistaminiques de synthèse. (*Soc. d'Anatomie;* in : *C. R. Soc. Biol.*, à paraître en octobre).

HANKE. — (*Klin. Woch.*, 1934, p. 978).

HARDE. — Lésions gastriques des souris après injections répétées d'histamine. (In : *C. R. de la Soc. de Biol.*, 30 avril 1932, n° 109, vol. 1).

HAY, VARCO, CODE et WANGENSTEEN. — Production expérimentale d'ulcère gastro-duodénal chez les animaux de laboratoire par injections intra-musculaire d'histamine incorporée à de la cire d'abeille. (In : *Surg. Gyn. and Obst.*, août 1942, n° 75, p. 170-182).

HEINLEIN et KASTRUP. — Recherches sur la pathogénie de la gastrite. (In *Zeit. für die Gesamte experim. Med.*, 1938, n° 102, p. 517).

HONDA. — (*Virchows Arch.*, 1927, n° 266, p. 549).

KATZENSTEIN. — (*Beit. Klin. Woch.*, 1908, p. 1751).

JACOB et ISRAEL. — Le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère duodénal par l'histamine à petites doses. (In : *Presse Médicale*, 9 février 1938, p. 210).

LERICHE et FONTAINE. — Quel enseignement peut-on tirer des recherches expérimentales récentes quant à l'étiologie et au traitement de la maladie ulcéreuse ? (In : *Journ. Méd. Français*, 1935, p. 364).

LOEWY. — Essai de traitement des ulcères expérimentaux produits par le cinchophène. (*Soc. de Gastro.-Entérol.*, séance du 13 mars 1939 ; in : *Arch. des maladies de l'appareil digestif*, p. 415).

MAGEE, ANDERSON et MAC CALLUM. — (*The Lancet*, 1929, n° 12).

MANN et WILLIAMSON. — (*Ann. Surg.*, 1923, p. 409).

MATSUEDA. — Sur la production expérimentale de l'ulcère gastrique par l'histamine. (In : *Klin. Woch.*, n° 49, 5 déc. 1931, p. 2265).

MATTHEWS et DRAGSTEDT. — (*Surg. Gyn. Obst.*, 1932, n° 55, p. 265-286).

MAC ILROY. — (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1928, n° 25, p. 268).

MERCKEL. — Production expérimentale d'altérations peptiques aiguës et chroniques de la muqueuse gastrique par l'histamine. (In : *Beitr. zur Pathol. anatomie und zur allegemeine path.* 1942, n° 106, p. 223).

MIHLAUD. — Pathogénie de l'ulcère gastrique. (In : *Journal de Médecine de Lyon*, 1931, n° 20, p. 503).

MOUTIER. — Contrôle endoscopique de l'action de l'histamine sur l'ulcère de l'estomac. (*Soc. Gastr.-Entérol.*, séance du 13 juin 1939 ; In : *Arc. Mal. de l'app. dig.*).

Ochsner, Gage et Hosoi. — (*Surg. Gyn. Obst.*, 1936, n° 62, p. 257-274).

Orndorff, Bergh et Ivy. — (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1935, n° 61, p. 162-168).

O'Shaughnessy. — Etiologie de l'ulcère digestif. (In : *The Lancet*, 24 janvier 1931, p. 177).

Overgaard. — Recherches expérimentales sur le développement de la gastrite antrale. (In : *Klin. Wochen.*, n° 36, 9 septembre 1933, p. 1407).

Parrot, Debray et Richet (G.). — Valeur élevée de l'histamine sanguine chez les malades atteints d'ulcères gastro-duodénal. Amélioration des signes fonctionnels par un antagoniste de l'histamine. (In : *C. R. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 février 1943, p. 61).

— Sur le mécanisme de l'ulcère gastrique expérimental produit par le cinchophène. Elévation de l'histamine sanguine. (In : *C. R. Soc. Biol.*, décembre 1943, p. 729).

— Sur le mécanisme physiologique des ulcères gastro-duodénaux. (In : *Presse Médicale*, 28 avril 1945, p. 218).

Pasteur-Vallery-Radot, Halpern et Martin (Jean). — Recherches expérimentales sur la production de l'ulcère et de la perforation gastriques par l'histamine. (In : *Presse Médicale*, 19 mars 1947, n° 17, p. 185).

Rosenow. — (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1927, n° 20, p. 29).

Rouques. — Les ulcères digestifs expérimentaux. (In : *Presse Méd.*, 6 janv. 1934, p. 20).

Schwartz, Israel et Jacob. — Sur le mode d'action des préparations commerciales d'histamine. (In : *C. R. Soc. Biol. de Strasbourg*, 12 juillet 1935, p. 124).

Sherren. — (*Surgery Stomach and duodenum*, London, 1921).

Varco, Code, Walpole et Wagensteen. — Formation d'un ulcère expérimental chez le chien par injection intramusculaire

d'un mélange d'histamine et de cire d'abeilles. (In : *Amer. Journal Physiol.*, 1er juin 1941).

Walpole, Varco, Code et Wangensteen. — (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1940, n° 44, p. 619-621).

Weiss et Guarriaran. — Les ulcères chroniques gastro-duodénaux expérimentaux créés par la dérivation des sucs alcalins duodénaux. (In : *Bull. et Mém. Soc. Chir.*, t. LVI, 8 janvier 1930, p. 9.).

— Les ulcères chroniques expérimentaux créés par la dérivation de sucs alcalins duodénaux. (In : *Arch. mal. app. digest.*, t. XX, 1930, p. 63).

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S